

• 临床检验研究论著 •

性早熟女童血清 ghrelin 水平研究*

罗小娟^{1#}, 陈蔚², 曹科¹, 徐霞^{3△}

(1. 广东省深圳市儿童医院检验科 518026; 2. 广东省深圳市儿童医院内分泌科 518026;
3. 广州医学院检验系, 广州 510182)

摘要:目的 探讨性早熟女童血清 ghrelin 水平变化。方法 将 87 例 5~9 岁性早熟女童根据第二性征发育情况、骨龄、子宫、卵巢容积及促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验的结果分为特发性中枢性早熟(ICPP)组和单纯乳房早发育(PT)组, 选择 34 例年龄相当的健康女童作为对照组, 采用夹心法酶联免疫吸附试验测定空腹血清 ghrelin 水平。结果 ICPP 组血清 ghrelin 水平为 $\text{Log}(2.728 \pm 0.304) \text{ ng/L}$, 明显高于对照组 [$\text{Log}(2.567 \pm 0.304) \text{ ng/L}$], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); PT 组血清 ghrelin 水平为 $\text{Log}(2.613 \pm 0.300) \text{ ng/L}$, 与 ICPP 组和对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 ICPP 组血清 ghrelin 水平明显高于对照组, 推测 ICPP 女童血清 ghrelin 变化可能与性激素升高有关。

关键词: 青春期, 早熟; 雌激素类; 促性腺激素释放激素; 胃促生长素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)10-1168-02

Study of serum ghrelin level in girls with precocious puberty*

Luo Xiaojuan^{1#}, Chen Wei², Cao Ke¹, Xu Xia^{3△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Medical College, Guangzhou, Guangdong 510182, China)

Abstract: Objective To investigate serum ghrelin level in girls with precocious puberty. Methods 87 cases of girls, aged from 5 to 9 years, with precocious puberty were enrolled and divided into idiopathic central precocious puberty(ICPP) group and premature thelarche(PT) group according to secondary sexual characteristics, bone age, volumes of uterus and ovary and results of GnRH test, and 34 cases of age-matched healthy girls were enrolled as control group. Serum ghrelin level was measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay in all groups. Results Serum ghrelin level in ICPP group was $(2.728 \pm 0.304) \text{ ng/L}$, which was significantly higher than that of $(2.567 \pm 0.304) \text{ ng/L}$ in control group ($P < 0.05$). Serum ghrelin level in PT group was $(2.613 \pm 0.300) \text{ ng/L}$, which was not statistically different with those in ICPP group and control group ($P > 0.05$). Conclusion Serum ghrelin level in ICPP group might be higher than that in control group, but that in PT group might be not significantly different with those in ICPP group and control group.

Key words: puberty, precocious; estrogens; gonadotropin-releasing hormone; ghrelin

1999 年 Kojima 等^[1]首先从大鼠胃组织中分离和纯化得到 ghrelin, 随后在人胃黏膜中也发现有 ghrelin 表达。目前认为 ghrelin 也在肠道、胰腺、肾脏、性腺、甲状腺、下丘脑、脑垂体等组织中表达, 发挥广泛的生理学功能^[2-4]。新近研究表明, ghrelin 可能作为一种全新的促性腺轴调节因子参与下丘脑-垂体-性腺轴的调控^[2,5]。本研究通过测定性早熟女童血清 ghrelin 水平, 分析性早熟女童血清 ghrelin 水平变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例选择 选择 2011 年 7 月 1 日至 2011 年 9 月 1 日因 8 岁之前出现乳房发育或 10 岁之前出现月经初潮来广东省深圳市儿童医院内分泌科就诊的性早熟女童 87 例, 年龄 5~9 岁, 骨龄大于或等于年龄 1 岁。

1.1.2 生长发育评价 性早熟女童均于入院时测身高、体重, 由专人评估第二性征发育(乳房、阴毛、外生殖器), 拍摄左手腕骨片, 用 TW3 法评估骨龄; 盆腔 B 超检查了解子宫、卵巢、卵泡发育等。

1.1.3 化验及检查 均于上午 8:00~10:00 采集性早熟女童

空腹血, 化验肝肾功能、甲状腺功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇等, 必要时进行腹部 B 超、下丘脑垂体 CT 或 MRI 检查以排除先天性甲状腺功能低下、先天性肾上腺皮质增生症、肾上腺肿瘤、下丘脑-垂体肿瘤等。同时收集血清于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存(用于批量检测 ghrelin)。然后进行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验: 戈那瑞林 $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ (最大量小于 $100\text{ }\mu\text{g}$) 稀释后静脉注射, 注射后 30、60、90 min 留血清, 采用化学发光法测定血清促黄体激素(LH)、卵泡刺激素(FSH)等。

1.1.4 分组 经上述病史采集及全面体格检查后根据下丘脑-垂体-性腺轴是否提前激活(GnRH 激发试验), 按照 2007 年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢组制定的中枢性(真性)性早熟诊治指南标准^[6]将 87 例性早熟女童分为特发性中枢性早熟(ICPP)组(53 例)和单纯乳房早发育(PT)组(34 例), 并随机选取同期于广东省深圳市儿童医院儿童保健科常规体检 5~9 岁、身高和性发育正常的健康青春前期女童 34 例作为对照组。

1.2 仪器与试剂 MB-580 多功能酶标分析仪(深圳汇松科技发展有限公司生产)、人血清 ghrelin 酶联免疫分析试剂盒

* 基金项目: 深圳市科技局课题(201003138)。 # 广州医学院研究生课程进修班。 △ 通讯作者, Tel: 13678964503; E-mail: xuxia503@126.com。

(美国 R&D 公司生产)等。血清 ghrelin 水平包括有活性的 N 端酰基化 ghrelin 和无活性的 N 端去酰基化 ghrelin,测定灵敏度为 15 ng/L。

1.3 方法 采集空腹静脉血并分离血清,于-70℃冰箱冻存,采用夹心法酶联免疫分析法,批量测定 ghrelin 水平,严格按照试剂盒说明书操作,结果判定以酶标仪读数为准。

1.4 统计学处理 血清 ghrelin 数值呈偏态分布,经以 10 为底的对数转换后数据符合正态分布;组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

各组血清 ghrelin 水平比较 见表 1。

表 1 各组血清 ghrelin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	ghrelin(Log,ng/L)
ICPP 组	53	7.87±0.58 [△]	2.728±0.304 [*]
PT 组	34	7.61±0.53	2.613±0.300 [#]
对照组	34	7.64±0.73	2.567±0.304

△:*F*=2.515,*P*=0.116,与 PT、对照组比较;[#]:*P*>0.05,与 ICPP、对照组比较;^{*}:*P*<0.05,与对照组比较。

3 讨 论

ghrelin 是近年来新发现的一种小分子活性肽,已被证实为生长激素(GH)促分泌物受体(GHS-R)的内源性配体,因具有促进 GH 释放的作用而将其命名为 ghrelin^[1],是除 GH 释放激素和生长抑素外调节腺垂体 GH 释放的第 3 种因子。新近研究表明,ghrelin 除参与机体生长轴和能量平衡系统的调节外可能作为一种全新的促性腺轴调节因子参与青春期发育的启动及内分泌调控^[7]。ghrelin 在人类正常生长发育过程中的作用还不完全清楚。Whatmore 等^[8]对 121 例 5~18 岁健康儿童青少年研究显示,血清 ghrelin 与年龄、青春期进程及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)呈负相关,青春前期比青春期有更高的 ghrelin 水平,从 ghrelin 与 IGF-1 负相关来看,ghrelin 在青春期末下降能使生长加速。目前对性早熟女童血清 ghrelin 水平变化研究甚少,本研究结果显示,ICPP 女童血清 ghrelin 水平显著高于对照组,与正常青春期发育不同,一方面可能与异常性启动(性早熟)有关,另一方面也可能是导致性早熟女童最终身高受影响的因素之一。但 ghrelin 在性早熟女童生长发育过程中的调控机制还不甚清楚,尚需对整个青春发育期进行深入纵向研究。

性早熟是一种青春发育异常,并以女童多见,表现为青春期特征比同龄儿童明显提前,一般认为女童在 8 岁之前出现乳房增大、阴毛、腋毛生长等任何一项或多项第二性征或月经初潮于 10 岁以前即为性早熟。中枢性性早熟是下丘脑提前增加了 GnRH 分泌和释放量,提前激活下丘脑-垂体-性腺轴功能,导致性腺发育并分泌性激素,使内、外生殖器发育和第二性征呈现。柯江维等^[9]研究表明,真性性早熟女童性激素 6 项(雌二醇、黄体生成素、促卵泡激素、催乳素、孕酮、睾酮)均高于健康对照组。作者推测 ICPP 女童血清 ghrelin 变化可能与性激

素升高有关,已有研究证实给予雌激素可以上调 ghrelin 水平,支持上述推测。如 Kellokosk 等^[10]报道对绝经后女性使用雌激素替代治疗显著增加其血浆中乙酰化 ghrelin 水平。给予培养的胃组织细胞雌激素可显著提高 ghrelin mRNA 水平^[11],提示胃内雌激素可以直接影响 ghrelin 表达。另外 Maffei 等^[12]研究表明,中枢性性早熟女童经 16 个月促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗,随 LH 和雌二醇被抑制 ghrelin 水平显著下降,间接表明雌激素抑制可能是下调 ghrelin 的潜在因素。但也有学者持不同观点,认为雌激素变化并不能改变 ghrelin 水平,如 Dafopoulos 等^[13]研究显示,绝经前、后妇女短期补充雌激素或绝经前妇女行子宫、双侧输卵管及卵巢切除术后均不显著改变血浆 ghrelin 水平。对于性早熟女童血清 ghrelin 水平与性激素关系尚有待于进一步研究。

参考文献:

[1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. Nature, 1999, 402: 656-660.

[2] Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction; ghrelin as novel regulation of the gonadotropic axis[J]. Vitamins and Hormones, 2008, 77: 285-299.

[3] Korbonits M, Grosman AB. Ghrelin: update on a novel hormonal system[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151: 67-70.

[4] Chanoine JP. Ghrelin in growth and development[J]. Horm Res, 2005, 63(3): 129-138.

[5] 李忠军. Ghrelin 对动物生殖调控的研究进展[J]. 动物医学进展, 2010, 31(11): 78-82.

[6] 王慕逖, 杜敏联, 沈永年, 等. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(6): 426-427.

[7] 高玲玲, 罗飞宏. 青春发育启动及其调控分子机制研究新进展[J]. 医学综述, 2008, 14(9): 1291-1292.

[8] Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents[J]. Clin Endocrinol, 2003, 59: 649-654.

[9] 柯江维, 段荣, 杨利. 化学发光技术检测性激素在女童性早熟诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9): 892-893.

[10] Kellokosk E, Poykko SM, Karjalainen AH, et al. Estrogen replacement therapy increases plasma ghrelin levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 2954-2963.

[11] Sakata I, Tanaka T, Yamazaki M, et al. Gastric estrogen directly induces ghrelin expression and production in the rat stomach[J]. Endocrinol, 2006, 190: 749-757.

[12] Maffei C, Franceschi R, Moghetti P, et al. Circulating ghrelin levels in girls with central precocious puberty are reduced during treatment with LHRH analog[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(1): 99-103.

[13] Dafopoulos K, Chalvatzas N, Kosmas G, et al. The effect of estrogens on plasma ghrelin concentrations in women[J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33(2): 109-112.

(收稿日期: 2011-10-03)